

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) DD (11) 249 274 A1

 4(51) C 08 F 257/02
 A 61 K 1/34
 B 01 J 20/26

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 08 F / 290 550 5 (22) 26.05.86 (44) 02.09.87

 (71) VEB Chemiekombinat Bitterfeld, 4400 Bitterfeld, DD
 (72) Feistel, Lothar, Dipl.-Chem.; Schwachula, Gerhard, Doz. Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Reuter, Hans, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Klinkmann, Horst, OMR Prof. Dr. sc. med. Dr. h. c.; Falkenhagen, Dieter, Dr. sc. med. Dipl.-Phys., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von Adsorberpolymeren für die Hämo-perfusion

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von hochporösen Adsorberpolymeren, die bei der Hämo-perfusion einsetzbar sind. Die Adsorberpolymeren werden hergestellt durch Nachvernetzung von chlormethylgruppenhaltigen vernetzten Polystyrenen in Gegenwart von quellenden Inertmitteln und Friedel-Crafts-Katalysatoren und Entfernung des Inertmittels sowie einer Nachbehandlung zur Reinigung, Beschichtung und Sterilisierung des Materials.

ISSN 0433-6461

4 Seiten

Zur PS Nr. 249 274

ist eine Zweitschrift erschienen.

(Patent aufrechterhalten nach § 12 Abs. 3 ErstrG)

Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung von hochporösen, zur Hämo-perfusion einsetzbaren Adsorberpolymeren auf der Basis von vernetzten aromatischen Polymeren, gekennzeichnet dadurch, daß technische chlormethylgruppenhaltige Lösungsmittelfreie Divinylbenzen vernetzte Polystyrene in Gegenwart von quellenden Inertmitteln, vorzugsweise Chlorkohlenwasserstoffen und Friedel-Crafts-Katalysatoren nachvernetzt und anschließend vom Inertmittel befreit werden, wobei der Vernetzeranteil, bezogen auf Divinylbenzen, 2 bis 8 Ma.-% und der Substitutionsgrad an Chlormethylgruppen größer 0,4 beträgt und Produkte erhalten werden, die Oberflächen größer 800 m²/g und größer 300 m²/ml wasserfeuchten Adsorberpolymeren besitzen, deren mögliche, noch vorhandene Restchlormethylgruppen gegebenenfalls alkalisch verseift oder mit Polyolen bzw. Polyethylenglykolen veräthert werden, und vor dem Einsatz in der Hämo-perfusion gereinigt, beschichtet und sterilisiert werden.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Bei der Behandlung von Patienten mit Funktionsausfall oder Funktionseinschränkung der Nieren, akuter Intoxikation, Funktionsausfall der Leber einschließlich des hepatorenalen Syndroms ist es möglich, das Blut von Schadstoffen, wie Giften und harnpflichtigen Substanzen, zu befreien. Diese Aufgabe ist durch Einsatz von Adsorberpolymeren mittels Hämo-perfusion lösbar.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Adsorberpolymere werden im allgemeinen durch Suspensionspolymerisation von Monomeren mit einem Vernetzungsmittel in Gegenwart inerte Stoffe hergestellt. Die Inertstoffe werden nach der Polymerisation wieder aus dem Polymeren entfernt und sind im Verein mit dem Vernetzer für den Grad der Porosität verantwortlich. Als verwendbare Inertmittel seien beispielsweise genannt aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe, Alkohole, Ester, Ketone und lösliche Polymere. Nach diesem Prinzip ist die Porosität steuerbar, jedoch lassen sich Oberflächenwerte und Adsorptionskapazitäten bestimmter Adsorptionskohlen nicht erreichen (J. Seidl, Chem. prumysl 25 [50], 416-419). Weitere Syntheseprozesse beschreiben daher andere Wege, um zu noch poröseren Adsorbentien mit verbesserten Adsorptionseigenschaften zu kommen. Das Prinzip der Nachvernetzung von Polymeren wird hierbei als Lösungsweg offenbart. In der US-PS 4.191.813 wird die nachträgliche Vernetzung von niedrig vernetzten Vinylbenzylchloridkopolymeren in Gegenwart von quellenden Inertmitteln durch Friedel-Crafts-Katalysatoren beschrieben.

Die US-PS 4.263.407 legt den Weg über gering vernetzte makroretikuläre aromatische Polymere durch Nachvernetzung dar. Hierzu wird das Polymere in einem inerten Quellmittel, welches den Vernetzer in Form von polyfunktionellen Alkylierungs-, Acylierungs- oder Schwefelhalogeniden enthält, gequollen und in Gegenwart von Friedel-Crafts-Katalysatoren nachvernetzt. Davankov (Angew. Makromolekulare Chemie 91 [1980], 127-142, DD-PS 85.644) und DD-PS 125.824 beschreiben das gleiche Prinzip am Polystyren bzw. am Styren-Divinylbenzen-Kopolymeren bis 1 Mol-% Vernetzung. Neben polyfunktionellen Alkylierungs- und Acylierungsmitteln werden Monochloridmethylether eingesetzt. Die zitierten Verfahren besitzen Nachteile, die darin bestehen, daß bei der Synthese von Adsorberpolymeren mittels Nachvernetzung zum Teil technisch schwer zugängliche Ausgangsstoffe, wie das eingesetzte Vinylbenzylchlorid, die polyfunktionellen Vernetzer oder Polymere, die bis 1 Mol-% Divinylbenzenvernetzung enthalten, eingesetzt werden müssen. Für die Hämo-perfusion werden bisher Adsorberpolymere eingesetzt, die nach Verfahren der Kopolymerisation von Vernetzungsmitteln in hohen Konzentrationen in Gegenwart von Inertmitteln hergestellt werden. Wie noch gezeigt wird, sind diese Produkte denen des erfindungsgemäßen Verfahrens in den Adsorptionskapazitäten eindeutig unterlegen.

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung ist ein möglichst einfaches Verfahren zur Herstellung von Adsorbentien mit hoher Oberfläche und verbesserten adsorptiven Eigenschaften bei der Hämo-perfusion.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung bestand darin, auf der Basis von technischen Vor- und Zwischenprodukten ein Verfahren zu entwickeln, welches der Zielstellung der Erfindung entspricht.

Es wurde nun gefunden, daß man Adsorbentien mit entsprechend großer Oberfläche (> 800 m²/g) und verbesserten adsorptiven Eigenschaften für Pharmaka, Blutgiften und harnpflichtigen Substanzen herstellen kann, wenn man technische chlormethylgruppenhaltige Polymere, vorzugsweise Styren-Divinylbenzen-Kopolymere in Gegenwart von quellenden Inertmitteln nachvernetzt, wobei der Vernetzungsgrad 2 bis 8 Ma.-% an Divinylbenzen beträgt und der Substitutionsgrad an Chlormethylgruppen größer 0,4 (11,5% Cl), vorzugsweise 0,7 (17,8% Cl) ist.

Die Verfahren der Synthesen der Ausgangspolymeren und die Verfahren der Einführung der Chlormethylgruppen sind bekannt. Bei den aromatischen Polymeren, die als Basis für die Adsorber dienen, handelt es sich um Produkte, die durch Perlpolymerisation eines Gemisches aus einem oder mehreren Monovinylverbindungen, einer oder mehrerer Polyvinylverbindungen mit oder ohne Zusatz einer oder mehrerer kopolymerisierbarer polarer Vinylverbindungen und mit oder ohne Zusatz von Inertstoffen hergestellt werden. Als verwendbare Monovinylverbindungen seien beispielsweise genannt: Styren, substituierte Styrene und Vinylnaphthalin. Bevorzugte Polyvinylverbindungen sind Divinylbenzene und Trivinylbenzene. Technische Bedeutung erlangten vorwiegend vernetzte Styrene z. B. auf der Basis von Styren und Divinylbenzen gegebenenfalls unter Zusatz weiterer polarer Monomere, wie Acrylsäureester und Acrylnitril und/oder fällenden bzw. quellenden Inertmitteln wie z. B. aliphatischer oder aromatischer Kohlenwasserstoffe. Zur Erzielung optimaler Adsorberpolymerer wird von einem Kopolymeren ausgegangen, das erfindungsgemäß einen Divinylbenzengehalt von 2 bis 8 Ma.-% besitzt. Die Einführung der Chlormethylgruppen in solche Polymere ist in bekannter Weise mit Chlormethylierungsmitteln wie Monochlordimethylether, Dichlordimethylether, Gemischen aus Formaldehyd bzw. Formaldehyd liefernden Substanzen und Chlorwasserstoff bzw. bei weiterem Zusatz von Methanol und einem Chlorspender wie SOCl_2 , ClSO_3H und SO_2Cl_2 möglich. Gemische aus Methylal und einem Chlorspender sind ebenfalls einsetzbar.

Ein nach solch einem Chlormethylierungsverfahren substituiertes Polymeres wird nach Entfernung von überschüssigem Chlormethylierungsmittel durch Waschen mit einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Methanol, auch großtechnisch zur Herstellung von für den technischen Einsatz geeigneten Anionenaustauschern mit einem geeigneten Amin aminiert. Setzt man ein solches methanolfuchtes Chlormethylat zur Nachvernetzung in Gegenwart eines Friedel-Crafts-Katalysators und in Gegenwart eines Inertmittels, z. B. Dichlorethan, bei erhöhter Temperatur um, so erhält man zwar nachvernetzte Polymere, die aber hinsichtlich ihrer Porosität und Oberfläche nicht den Anforderungen an einen Polymeradsorber zum Einsatz in der Hämo-perfusion entsprechen. Die erhaltenen nachvernetzten Polymeren weisen Oberflächen zwischen 50–600 m²/g auf. Ein technisches Chlormethylat läßt sich aber überraschender Weise erfindungsgemäß dann in einem hochwirksamen Adsorber durch Nachvernetzung überführen, wenn vor der Zugabe des Friedel-Crafts-Katalysators und vor der notwendigen Temperaturerhöhung eine Entfernung des als Waschmittel des technischen Chlormethylates verwendeten Lösungsmittels, z. B. Methanol auf Werte < 5 Ma.-% erfolgt, indem das Lösungsmittel entweder durch Trocknung oder durch Verdrängung mit einem Chlorkohlenwasserstoff, vorzugsweise Dichlorethan oder Tetrachloräthan, entfernt wird.

Das, wie oben beschrieben, weitgehend lösungsmittelfreie chlormethylgruppenhaltige Ausgangspolymeres wird, wenn nötig, in einer weiteren Menge eines halogenhaltigen Kohlenwasserstoffs, wie z. B. Dichlorethan oder Tetrachloräthan, gequollen, ein Friedel-Crafts-Katalysator wie Eisendreichlorid, Zinntetrachlorid oder Aluminiumtrichlorid zugesetzt und die Nachvernetzung bei gleichzeitiger Porositätsbildung bei Temperaturen größer 75°C herbeigeführt.

Die Quellung des chlormethylgruppenhaltigen Polymeren in inertem Chlorkohlenwasserstoff ist im allgemeinen nach 1 bis 4 Stunden bei Zimmertemperatur ausreichend, wobei die Art des Inertmittels und das Verhältnis des Polymeren zum Inertmittel von entscheidendem Einfluß auf die Porosität und damit auf die Endprodukteigenschaften sind. Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren haben sich als Inertmittel Dichlorethan und Tetrachloräthan besonders bewährt. Andere Inertmittel sind jedoch nicht ausgeschlossen. Das Verhältnis Polymeres zu Inertmittel kann von der Unterschlußquellung, gerade noch rührbar, bis zur Überschlußquellung bei sehr guter Rührfähigkeit variiert werden. Die Quellbarkeit ist vom Chlormethylierungsgrad und der Ausgangsvernetzung abhängig.

Die Katalysatorkonzentration kann in weiten Grenzen variiert werden und beeinflusst ebenfalls die Endprodukteigenschaften. So hat eine unvollständige Nachvernetzung einen negativen Einfluß auf die Porositätsbildung. Erfindungsgemäß ist der Katalysatoranteil auf mindestens 20 Ma.-%, bezogen auf Polymeres, und der Chlormethylierungsgrad mindestens 0,4, vorzugsweise jedoch 0,7, zu wählen. Die Reaktionstemperatur und Reaktionszeiten sind ebenfalls von Einfluß und die Endprodukteigenschaften, wobei Temperaturen zwischen 75 bis 120°C und Reaktionszeiten von 2 bis 20 h günstige Reaktionsparameter sind. Eine stufenweise Aufheizung von je 30 bis 60 Minuten über 40, 50, 60, 70 und 80°C hat sich für die Strukturbildung als vorteilhaft erwiesen. Nach Abschluß der Reaktion muß das Produkt vom Chlorkohlenwasserstoff befreit und hydrophiliert werden. Dazu hat sich eine Waschung mit Methanol besonders bewährt.

Die Synthese der Adsorberpolymeren nach dem erfindungsgemäßen Verfahren bietet folgende Vorteile: entgegen dem Stand der Technik, bei dem technisch schwer zugängliche Ausgangsstoffe z. B. bifunktionelle Verbindungen zur Nachvernetzung und niedrig vernetzte Ausgangspolymeres eingesetzt werden, die bei der Nachvernetzung zu Adsorbentien mit nicht optimalen Adsorptionskapazitäten je Volumeneinheit führen, werden jetzt technisch gut zugängliche chlormethylierte Polymere eingesetzt, die verbesserte Adsorptionskapazitäten, bezogen auf die Volumeneinheit, liefern. Dadurch werden nur etwa ein Drittel des Friedel-Crafts-Katalysators gegenüber dem Stand benötigt. Durch die geringere Quellung der Ausgangspolymeren ist weiterhin eine Inertmitteleinsparung bis zu etwa 50% möglich.

Die erfindungsgemäß hergestellten Adsorberpolymere weisen wesentlich höhere Oberflächen und damit Adsorptionskapazitäten, als die vergleichbaren kommerziellen Produkte, auf. Die Pharmakaadsorption konnte gegenüber herkömmlichen, für die Hämo-perfusion eingesetzten Adsorberpolymeren bis um etwa 60% erhöht werden. Die Produkte zeichnen sich durch eine gute Hydrophilie aus und sind nach Trocknungs- oder Waschprozessen gut und direkt mit Wasser wieder benetzbar.

Zur Verbesserung der Blutverträglichkeit ist es möglich, noch vorhandene Chlormethylgruppen alkalisch zu verseifen oder mit Polyolen bzw. Polyethylenglykolen zu verethern.

Vor dem Einsatz zur Hämo-perfusion werden die Adsorberpolymere konditioniert. Hierzu sind ein weiterer Reinigungsschritt, gekennzeichnet durch Waschprozesse mit organischen Lösungsmitteln wie Tetra, Aceton, Methanol, Toluol und Wasser, sowie ein Beschichtungsschritt mit z. B. Poly-(2-hydroxyethylenmethacrylat), Celluloseacetat, Kollodium oder Albumin zur besseren Blutkompatibilität und ein Sterilisationsschritt notwendig.

Beispiel 1:

In einem Sulfierkolben, ausgerüstet mit Thermometer, Rückflußkühler und Rührer werden 100g eines chlormethylierten 3,5% vernetzten Styren-Divinylbenzen-Kopolymeren mit einem Chlorwert von 19,3% mit 275g Dichlorethan versetzt, 2h bei Raumtemperatur gequollen und danach mit 65g Aluminiumtrichlorid versetzt. Danach wird je eine Stunde bei 40, 50, 60 und 70°C und 20h bei 83–85°C gerührt. Das Gemisch wird mit Wasser hydrolysiert, mit Methanol und wieder mit Wasser gewaschen.

Das Produkt besitzt folgende Kennwerte:

Oberfläche: 1 080 m²/g
Wassergehalt: 48,5 %

Oberfläche je Volumeneinheit feuchter Adsorber: 312 m²/ml

Beispiel 2:

Analog Beispiel 1 werden 100g des gleichen chlormethylierten 3,5% vernetzten Styren-Divinylbenzen-Kopolymeren mit 320g Tetrachloräthan versetzt, 4h bei Raumtemperatur gequollen und danach mit 15ml Zinntetrachlorid versetzt und je eine Stunde bei 60, 70, 80, 90°C und weitere 10h bei 105°C gerührt. Das erkaltete Produkt wird abgetrennt und mit Methanol, Methanol–Wasser 50:50 und Wasser gewaschen.

Das Produkt weist folgende Kennwerte auf:

Oberfläche: 1 155 m²/g
Wassergehalt: 41,2 %

Oberfläche je Volumeneinheit feuchter Adsorber: 460 m²/ml.

Beispiel 3:

In einem Sulfierkolben gleicher Ausstattung, wie in Beispiel 1, werden 550g 3,5% vernetztes chlormethyliertes Styren-Divinylbenzen-Kopolymeres mit einem Chlorwert von 18,3% eingetragen und mit 1 650g Dichlorethan versetzt und 2h bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 200ml Zinntetrachlorid dosiert und je eine Stunde bei 40, 50, 60, 70°C und 15h bei 83–85°C gerührt. Das Reaktionsprodukt wird abgetrennt und mit Methanol, Methanol–Wasser 50:50 und Wasser gewaschen. Das Produkt wurde, wie folgt, analysiert:

Oberfläche: 1 361 m²/g
Wassergehalt: 41,9 %

Oberfläche je Volumeneinheit feuchter Adsorber: 573 m²/ml.

Ein nach diesem Beispiel hergestelltes Adsorberpolymeres wurde mit Aceton und 60°C heißem Wasser gewaschen und einem Pharmakaadsorptionstest unterzogen. Ein Vergleich mit anderen bei der Hämoperfusion eingesetzten Adsorbentien zeigt die folgende Zusammenstellung:

Tabelle 1: Pharmakaadsorption nach 2h Kontaktzeit

Adsorber- typ	Imipramin (mg/ml)	Talinolol (mg/ml)	Atropinsulfat (mg/ml)	Gluthalimid din (mg/ml)	Dihydropyri- din (mg/ml)
Hemoresin	10,3	9,4	7,1	8,4	7,8
Wofatit UH 91	9,3	3,8	4,1	11,9	6,6
Beispiel 3 (erfindungs- gemäß)	12,9	9,05	11,0	12,7	12,2

(54) procedure for the production of adsorbent polymers for the Haemoperfusion

(57) the invention concerns a procedure for the production of highly porous adsorbent polymers, which are applicable with the Haemoperfusion. Adsorbent polymers manufactured by Nachvernetzung of chlormethylgruppenhaltigen interlaced Polystyrenen in presence of pouring inert funds and Friedel Crafts catalysts and distance of the inert fund as well as a subsequent treatment for the cleaning, coating and sterilization of the material.

(54) procedure for the production of adsorbent polymers for the Haemoperfusion

(57) the invention concerns a procedure for the production of highly porous adsorbent polymers, which are applicable with the Haemoperfusion. Adsorbent polymers manufactured by Nachvernetzung of chlormethylgruppenhaltigen interlaced Polystyrenen in presence of pouring inert funds and Friedel Crafts catalysts and distance of the inert fund as well as a subsequent treatment for the cleaning, coating and sterilization of the material.

Patent claim:

Procedure for the production of highly porous adsorbent polymers on the basis, applicable to the Haemoperfusion, of interlaced aromatic polymers, characterized by the fact that technical chlormethylgruppenhaltige solvent-free Divinylbenzen interlaced Polystyrene in presence of pouring inert funds, chlorinated hydrocarbons and Friedel Crafts catalysts is preferably after-interlaced and afterwards from the inert fund exempted, whereby the Vernetzeranteil, related to Divinylbenzen, consists of 2 to 8 mA % and the substitution degrees at groups of chlorine methyls more largely 0.4 and will preserve products the surfaces more largely 800m²/g and more largely 300m²/ml water-damp adsorbent polymers to possess, whose possible, still existing groups of remainder chlorine methyls are if necessary alkalinely soaped or veraethert with Polyolen and/or polyethylene glycols, and before the use in the Haemoperfusion to be cleaned, coated and sterilized.

Area of application of the invention

With the treatment of patients with loss of function or function restriction of the kidneys, for acute intoxication, loss of function of the liver including hepatorenalen Syndroms it is possible, the blood of pollutants, like poisons and urine-requiring substances to exempt. This task is solvable by use of adsorbent polymers by means of Haemoperfusion.

Characteristics of the well-known technical solutions

of adsorbent polymers are manufactured generally by suspension polymerization by monomers with a cross

linkage material in presence of inert materials. The inert materials are removed for polymers after the polymerization again from that and are responsible in the association with the Vernetzer for the degree of porosity. As usable inert funds are for example referred to aliphatic and aromatic hydrocarbons, alcohols, ester, Ketone and soluble polymers. According to this principle porosity is controllable, however surface values and adsorptivities of certain activated carbon cannot be achieved (J.Seidl, chem. one prumysl 25 [50], 416-419). Further synthesis principles describe different ways in order to come to still more porous Adsorbentien with improved adsorptive properties. The principle of the Nachvernetzung of polymers is revealed here as solution method. In US-HP of 4.191.813 subsequent cross-linking is described by low interlaced Vinylbenzylchloridkopolymeren in presence of pouring Inermitteln by Friedel Crafts catalysts.

US-HP of 4.263.407 states the way of over small interlaced makroretikulare aromatic polymers by Nachvernetzung. For this that polymers in an inert source fund, which the Vernetzer in the form of polyfunctional alkylating -, acylation or sulfur halides contains, one pours and in presence of Friedel Crafts catalysts one after-interlaces. Davankov (Angew. macromolecular chemistry 91 [1980], 127-142, dd-HP of 85,644) and dd-HP of 125,824 describe the same "principle at the Polystyren and/or to Styren Divinylbenzen styren-Divinylbenzen-Kopolymeren to 1 mol % cross-linking. Beside polyfunctional alkylating and acylation funds Monochloridmethylether are assigned. Quoted procedures possess disadvantages, which of it consist that with the synthesis of adsorbent polymers by means of Nachvernetzung partially technically with difficulty accessible basic materials, as the assigned Vinylbenzylchlorid, which must be assigned polyfunctional Vernetzer or polymers, which contain Divinylbenzenvernetzung to 1 mol %. For the Haemoperfusion so far adsorbent polymers are used, which are manufactured in procedures of the kopolymerisation by cross linkage materials in high concentrations in presence of inert funds. As is still shown, these products are clearly underlaid for those of the procedure according to invention in the adsorptivities.

A goal of the invention

The goal of the invention is as simple a procedure for the production of Adsorbentien with high surface and improved adsorbates as possible characteristics with the Haemoperfusion.

Statement of the nature of the invention

the task of the invention consisted of developing on the basis of technical pre and intermediate products a procedure which

corresponds to the goal of the invention.

It was now found that one can manufacture Adsorbentien with surface large according to ($> 800 \text{ m}^2/\text{g}$) and improved adsorbates characteristics for medicines, blood poisons and urine-requiring substances, if one na.chvernetzt technical chlormethylgruppenhaltige polymers, preferably Styren Divinylbenzen styren-Divinylbenzen-Kopolymere in presence of pouring Inermitteln, whereby the cross-linking degree of 2 to 8 mA %an Divinylbenzen consists of and the substitution degree at groups of chlorine methyls more largely 0.4 (11.5% Cl), preferably 0.7 (17.8% CD is.

The procedures of the syntheses that output polymers and the procedures of the introduction of groups of chlorine methyls are well-known. With the aromatic polymers, which serve as basis for the adsorbents, it concerns products, which are manufactured by perlpolymerisation of a mixture from one or more Monovinylverbindungen, one or several Polyvinylverbindungen with or without additive of one or several kopolymerisierbarer polar Vinylverbindungen and with or without additive of inert materials. As usable Monovinylverbindungen are for example referred to: Styren, substituted Styrene and Vinylnaphthalin.

Preferential Polyvinylverbindungen is DivinylbenzeneundTrivinylbenzene. Technical meaning predominantly interlaced Styrene attained e.g. on the basis of Styren and Divinylbenzen if necessary under additive further polar Monomerer, like acrylic acid esters and acrylonitrile and/or faellenden and/or pouring inert funds e.g. aliphatic or aromatic hydrocarbons. For the achievement of optimum adsorbent-polymere from kopolymeren one proceeds, which according to invention possesses a Divinylbenzengehalt of 2 bis 8Ma. %. The introduction of groups of chlorine methyls to such polymers is possible in well-known way with Chlormethylierungsmitteln such as Monochlordimethylether, Dichlordimethylether, mixtures from formaldehyde and/or formaldehyde supplying substances and hydrogen chloride and/or with further additive of methanol and a chlorine donor such as SOCl_2 , CIS_03H and $\text{SC}^{\wedge}\text{C}^{\wedge}$. Mixtures from Methyal and a chlorine donor are likewise applicable.

A polymere substituted after such a Chlormethylierungsverfahren after distance of surplus Chlormethylierungsmittel by washing with a suitable solvent, methanol is preferably aminiert, also industrially for the production of anion exchangers with a suitable amine, suitable for the technical use. If one converts such methanol-damp Chlormethylat to the Nachvernetzung in presence of a Friedel Crafts catalyst and in presence of an inert fund, e.g. Dichlorethan, at increased temperature, then one preserves after-interlaced polymers, which correspond not to the demands however regarding its porosity and surface to a polymer adsorbent to the use in the Haemoperfusion. Preserved after-interlaced polymers exhibit surfaces between $50\text{-}600 \text{ m}^2/\text{g}$. A technical Chlormethylat can be transferred

however to surprising way then according to invention in a highly effective adsorbent by Nachvernetzung, if before the addition of the Friedel Crafts catalyst and before the necessary rise in temperature a distance of the solvent used as detergents of the technical Chlormethylates is e.g. affected, methanol on values $< 5 \text{ mA } \%$, as the solvent is removed either by drying process or by displacement with a chlorinated hydrocarbon, preferably Dichlorethan oder Tetrachloraethan.

That, as described above, to a large extent solvent-free chlormethylgruppenhaltige output polymers becomes, if necessary, in a further quantity of a halogenhaltigen hydrocarbon, e.g. Dichlorethan or Tetrachloraethan, poured, a Friedel Crafts Katalysator wie iron three-chloride, tin tetrachloride or aluminum tri chloride added and the Nachvernetzung during simultaneous porosity constitution at temperatures more largely 75°C caused.

The swelling chlormethylgruppenhaltigen polymers in inert chlorinated hydrocarbon is generally sufficient after 1 to 4 hours at room temperature, whereby the kind of the inert fund and the circumstance polymers to the inert fund of crucial effect on porosity and thus on the final product characteristics are. In the procedure according to invention as inert funds Dichlorethan and Tetrachloraethan particularly worked. Other inert funds are not impossible however. The circumstance polymere to inert fund can be varied by the deficiency swelling, straight still agitatable, up to the surplus swelling with very good agitating ability. The swelling capability depends on the Chlormethylierungsgrad and output cross-linking.

The catalyst concentration can be varied within far borders and affected likewise the final product characteristics. So an incomplete Nachvernetzung has a negative effect on the porosity constitution.

The catalyst portion on at least $20 \text{ mA } \%$ is according to invention to select related to polymere, and the Chlormethylierungsgrad at least 0.4, preferably however 0.7. The reaction temperature and response times are likewise of effect and the final product characteristics, whereby temperatures between 75 to 120°C und response times from 2 to 20h are favorable reaction parameters. A gradual heating from ever 30 to 60 minutes over $40, 50, 60, 70$ and 80°C proved for the structure constitution as favourable. After deal of the reaction the product must be exempted and hydrophiliert from the chlorinated hydrocarbon. In addition a washing with methanol particularly worked.

The synthesis that adsorbent polymers in the procedure according to invention offers the following benefits: against the state of the art, with which technically with difficulty accessible basic materials e.g. bifunctional connections to

the Nachvernetzung and low interlaced output polymers are assigned, which lead with the Nachvernetzung to Adsorbentien with not optimum adsorptivities for each unit volume, now technically well accessible chlormethylierte polymers begun, which improved adsorptivities, related to the unit volume, to supply. Thus only about a third of the Friedel Crafts catalyst in relation to the conditions are needed. By the smaller swelling that output polymers is further an inert fund saving up to approximately 50% possible.

According to invention manufactured the adsorbent polymers exhibit substantially higher surfaces and thus adsorptivities, than the comparable commercial products. The medicine adsorption could opposite conventional, for which Haemoperfusion assigned adsorbent polymers to around approximately 60% are increased. The products are characterised by a good Hydrophilie and are wettable after drying or wash trials well and directly with water again.

For the improvement of the blood compatibility it is possible to soap or etherify with Polyolen and/or polyethylene glycols still existing groups of chlorine methyls alkalinely.

Before the use to the Haemoperfusion the adsorbent polymers are conditioned. For this are characterized a further cleaning step, by wash trials by organic solvents such as Tetra, acetone, methanol, Toluol and water, as well as a coating step with e.g. Poly (2 hydroxyethylenmethacrylat), celluloseacetat, collodion or albumin necessary for the better blood compatibility and a sterilization step.

Example 1:

In a Sulfierkolben, equipped with thermometer, ruckflusskuehler and 100g chlormethylierten 3.5% interlaced Styren Divinylbenzen styren-Divinylbenzen-Kopolymeren with a chlorine value of 19,3% with 275g Dichlorethan transferred, 2h at ambient temperature poured and after it with 65g aluminum tri chloride shifts. Afterwards one with 40, 50, 60 and 70°C and 20 h each are agitated with 83-85°C. The mixture is hydrolyzed with water, washed with methanol and again with water.

The product possesses the following characteristic values:

Surface: 1,080 m²/g
Water content: 48,5 %

Surface for each unit
volume of damp adsorbents: 312m²/ml

example 2:

Similar to example 1 100g same chlormethylierten 3.5% interlaced Styren Divinylbenzen styren-Divinylbenzen-Kopolymeren with 320g of the Tetrachloraethan are shifted, 4h at ambient temperature pour and after it with 15ml tin tetrachloride are shifted and one hour each with 60,70, 80,90°C and further 10h with 105°C agitated. The product cooled off is separated and washed with methanol, methanol water 50:50 and water. The product exhibits the following characteristic values:

Surface: 1155m²/g

water content: 41,2%

Surface for each unit volume of damp adsorbents:
460m²/ml.

Example 3:

In a Sulfierkolben of same equipment, as in example 1, 550g 3.5% interlaced chlormethyliertes Styren of Divinylbenzen divinylbenzen-Kopolymeres with a chlorine value of 18,3% are registered and shifted with 1 650g Dichlorethan and agitated 2h at ambient temperature. Afterwards 200ml tin tetrachloride are proportioned and one with each with 40, 50, 60,70°C and 15h with 83-85 is agitated °C. The reaction product is separated and washed with methanol, methanol water 50:50 and water.

The product was analyzed, as follows,:

Surface: 1,361 m²/g

Water content: 41,9%

Surface for each unit volume of damp adsorbents: 573m²/ml.

A adsorbent-polymere manufactured after this example was washed to hot water with acetone and 60°C and submitted to a medicine adsorption test. A comparison with other with the Haemoperfusion assigned Adsorbentien shows the following composition:

Table 1: Medicine adsorption after 2h time of contact

type of adsorbent	imipramine (mg/ml)	Talinolol (mg/ml)	atropine sulfate (mg/ml)	Gluthalimid DIN (mg/ml)	Dihydropyri (mg/ml)
emoresin	10,3	9,4	7,1	8,4	7,8
WofatitUH91	9,3	3,8	4,1	11,9	6,6
of example (according to invention)	12,9	9,05	11,0	12,7	12,2